

編號：CCMP97-RD-021

# 膀胱過動症的中醫治療臨床評估先驅研究 (2-1)

楊中賢

中國醫藥大學附設醫院

## 摘要

膀胱過動症（overactive bladder）或不穩定性膀胱（unstable bladder），是由於膀胱不受大腦的控制，發生不隨意或過度活動而導致尿頻（frequency）、尿急（urgency）或急迫性尿失禁（urge incontinence）的現象。根據統計，中老年女性20%罹患尿失禁，其中約四分之一導因於不穩定性膀胱，而男性尿失禁人口雖較女性少，僅6%，卻有九成是不穩定性膀胱引起。國外推估，全球至少五千萬人受其困擾，在歐洲四十歲以上人口就有17%罹病。

膀胱過動症是現在泌尿學最後的禁地，對於膀胱過動症的內科療法，主要是利用抗毒蕈鹼（antimuscarinic）藥物抑制膀胱肌肉的不隨意性收縮，但常伴有口乾舌燥、視力模糊、便秘等副作用，且因過度抑制膀胱肌肉的收縮常造成膀胱尿液滯留（urinary retention）。根據1999年台灣對新藥「妥滴樂定」（Tolterodine）所作的人體試驗報告中發現：只有受試者自我評估的臨床症狀有顯著的改善；其餘，如24小時的小便次數、每次小便的平均量與安慰劑組比較皆沒有顯著的差異。為避免以上之不良反應及提高臨床療效，我們提出運用中醫古方五苓散和芍藥甘草湯來治療膀胱過動症的患者。

關鍵詞：膀胱過動症、五苓散、芍藥甘草湯

Number: CCMP 97-RD-021

# **The Pilot Study of Clinical Assessment of Overactive Bladder treated by Chinese Medicine (2-1)**

Chung-Hsien Yang

China Medical University Hospital

## **ABSTRACT**

### **Aim:**

Overactive bladder and urinary incontinence are the last taboo of modern urology. Although overactive bladder and incontinence affect more than 17 million Americans, it is estimated that perhaps only 15% of patients with incontinence and overactive bladder have sought medical help. Unfortunately, until recently medications prescribed for overactive bladder and incontinence have had crippling side effects. For promoting clinical treating efficacy, we try using traditional Chinese herbs to deal with this problem.

### **Method:**

This randomized, double blind and placebo controlled research will recruit about 128 persons divided into experimental and controlled groups. Prescriptions will be given to everyone lasting for 6 weeks and then we will assess the variances about urodynamic expressions and some clinical symptoms between these two groups.

Keywords: Overactive Bladder, Wu Ling San, Shao Yao Gan Cao Tang

## 壹、前言

膀胱過動症（overactive bladder）或不穩定性膀胱（unstable bladder），是由於膀胱不受大腦的控制，發生不隨意或過度活動而導致尿頻（frequency）、尿急（urgency）或急迫性尿失禁（urge incontinence）的現象。根據統計，中老年女性 20% 罹患尿失禁，其中約四分之一導因於不穩定性膀胱，而男性尿失禁人口雖較女性少，僅 6%，卻有九成是不穩定性膀胱引起。國外推估，全球至少五千萬人受其困擾，在歐洲四十歲以上人口就有 17% 罹病。

造成不穩定性膀胱的可能原因，在臨床上可區分為原發性（idiopathic）與續發性（secondary）的。一般治療上，續發性膀胱過動症主要是針對病因加以治療，但有一大部份屬於原發性膀胱過動症的病人是找不到病因的，根據統計，大部份的婦女在其一生中都會有過這種原發性膀胱過動症的困擾。

對於膀胱過動症的內科療法，主要是利用抗毒蕈鹼（antimuscarinic）藥物抑制膀胱肌肉的不隨意性收縮，但常伴有口乾舌燥、視力模糊、便秘等副作用，且因過度抑制膀胱肌肉的收縮常造成膀胱尿液滯留（urinary retention）。根據 1999 年台灣對新藥「妥滴樂定」（Tolterodine）所作的人體試驗報告中發現：只有受試者自我評估的臨床症狀有顯著的改善；其餘，如 24 小時的小便次數、每次小便的平均量與安慰劑組比較皆沒有顯著的差異。

所謂膀胱過動症其實包括膀胱的過度活動與收縮不完全，也就是膀胱貯存尿液與排空尿液功能失常兩方面，亦即中醫所述之「膀胱氣化」功能失施。中國醫學對於膀胱的生理有這樣的描述：「膀胱者，州都之官，津液藏焉，氣化則能出矣。」<sup>1</sup>也就是說膀胱要通過「氣化」的過程才能開闔有度，使尿液排泄正常<sup>2</sup>。

五苓散源於《傷寒論》，主治太陽經、腑同病的膀胱蓄水證<sup>3</sup>，是膀胱氣化不利所致，一般用於小便不利的患者。賈育新<sup>2</sup>的臨床研究發現：五苓散具有雙相調節的作用，主要是靠其氣化的功能，且重在啟動腎之氣化，正因腎之氣化正常，才使膀胱開闔有度，所以既能治療尿頻、尿失禁也能治療尿閉等症。是故本研究採用五苓散為主，恢復膀胱氣化的功能，處理膀胱過動症患者尿頻，尿失禁，尿液滯留等問題。另，五苓散恢復膀胱氣化能的概念，除了指五苓散有控制膀胱排尿的機能外，亦指五苓散有氣化生津止渴的功能，是故《傷寒論》中用五苓散治療「渴」症。因此，採用五苓散治療膀胱過動症應可避免病患服藥後口乾舌燥的併發症。

芍藥甘草湯出自《傷寒論》，由芍藥、炙甘草組成。原為傷寒挾虛誤汗

變證而設，主治陰液不足，筋脈失養的腿腳攣急。後世在臨床實踐中對本方的內涵不斷有新發現，使其應用範圍日趨廣泛。其中，日本細野史郎<sup>4</sup>的實驗研究表明：本方對中樞、末梢性橫紋肌攣急均有鎮靜作用，對軀體和四肢或深部的平滑肌臟器如胃腸、膽囊、輸尿管、子宮、膀胱及血管攣急均有緩解作用；鄒傳兵<sup>5</sup>用芍藥甘草湯治療經膀胱前列腺摘除術後膀胱攣急症患者效果良好。

又，劉桂珍<sup>6</sup>以芍藥甘草湯治療頑固性小便失禁，認為取其甘緩能消除尿意窘迫，用其酸斂能縮尿固脬。以上，我們知道利用芍藥甘草湯可以抑制膀胱肌肉的過度收縮，處理膀胱過動症患者尿急的症狀。

膀胱過動症的現代相關研究<sup>7-13</sup>指出，膀胱肌肉的收縮主要是藉由膽鹼作用在膀胱肌肉上的膽鹼樣毒蕈鹼受體（cholinergic muscarinic receptor）而引起，因此抗毒蕈鹼藥劑成為治療膀胱過動症的主要療法。Oxybutynin 是最先被使用來治療膀胱過動症的藥物，雖然臨床使用證明有療效，但其口干，便秘等的副作用常使病患無法忍受而停止服藥。因此，新藥「妥滴樂定」（Tolterodine）被研發出來取代 Oxybutynin，研究指出 Tolterodine 與 Oxybutynin 對膀胱毒蕈鹼受體的作用有相同的強度，但是對腮腺毒蕈鹼受體的作用 Oxybutynin 比 Tolterodine 強八倍，Tolterodine 有較少的口干副作用。但是 1999 年台灣對新藥「妥滴樂定」（Tolterodine）所作的人體試驗報告中發現：只有受試者自我評估的臨床症狀有顯著的改善；其餘，如 24 小時的小便次數、每次小便的平均量與安慰劑組比較皆沒有顯著的差異。

因此，我們提出利用五苓散和芍藥甘草湯處理膀胱過動症患者，除了以芍藥甘草湯抑制膀胱肌肉的過度活動，兼以五苓散使患者膀胱氣化功能正常，防止因膀胱收縮被過度抑制所引起的尿液滯留且無口干的副作用，應該是一個可行的良法。

## 貳、材料與方法

本研究採隨機、雙盲、安慰劑對照（randomized, double blind, placebo-controlled）研究。

### 一、研究流程

在中國醫藥大學附設醫院中醫部接受由泌尿外科轉介之病人 128 人，實驗組 64 人，安慰劑對照組 64 人。由中醫部醫師負責辨證分型（附件一）、「膀胱過動症臨床症狀評估量表」（附件二）與「24 小時排尿日誌」（附件三）之蒐集；泌尿外科部醫師完成疾病診斷、尿路動力學（urodynamic）檢查、基本生化（GOP、GPT、BUN、Creatinine）與尿液常規檢驗，才列入本研究。

每一個病患進入研究的時間約為 8 週（如表一），病人第一次門診（visit 1）亦即進入研究前一週，先做基本生化與尿液常規檢驗並給予第一次的一張「膀胱過動症臨床症狀評估量表」與一張「24 小時排尿日誌」（base-line）（如病人正接受膀胱過動症的藥物治療或服用任何中藥，則須有一週緩衝期，排除先前藥物的影響），第二次門診（visit 2）時對於合於進入研究者安排辨證分型問卷（base-line），尿路動力學檢查（base-line），收回第一次的「膀胱過動症臨床症狀評估量表」與「24 小時排尿日誌」，再給予第二次的一張「膀胱過動症臨床症狀評估量表」與「24 小時排尿日誌」並開始藥物治療。病人每週回診一次，每次皆繳回「膀胱過動症自我評估量表」與「24 小時排尿日誌」，共治療 6 週，於第 7 週（visit 8）時安排第二次辨證分型問卷、尿路動力學檢查與基本生化檢驗，停止用藥後每兩週追蹤其病情變化，共二次。

### 二、病患篩選

#### （一）選擇病患的要點（Inclusion Criteria）

1. 不論男、女  $\geq 18$  歲。
2. 有尿急（Urinary urgency）症狀。
3. 有尿頻（frequency）症狀，平均 24 小時排尿次數  $\geq 8$  次，不論有無急迫性尿失禁（urge incontinence）。
4. 每次小便平均量  $< 200\text{ml}$ 。
5. 膀胱過動症狀  $\geq 6$  months。
6. 有能力正確填寫「膀胱過動症自我評估量表」者。
7. 在充分討論研究本質與實驗治療的好處與危險性後，能夠了解並願簽下人體試驗同意書者。

#### （二）排除病患的要點（Exclusion Criteria）

1. 有嚴重的應力性尿失禁（stress incontinence）者。
2. 不論任何情況，研究者認為不適合被篩選進入的病患。
3. 有肝臟或腎臟疾病，且其血清中之 AST、ALT、BUN、Creatinine，大於正常範圍兩倍者。
4. 如病患者對藥物或安慰劑過敏，或研究過程中病患有尿液滯留（urinary retention），胃液滯留（gastric retention）等嚴重問題時。
5. 病患有任何急性泌尿道感染（UTI）的症狀。
6. 最近一年內因泌尿道感染治療 $\geq 5$ 次者。
7. 血尿或有膀胱結石病患。
8. 病人於服藥試驗期間或進入研究前 14 天內服用其它藥物治療膀胱過動症。
9. 病患進入研究前已使用雌激素（estrogen）超過 2 個月。
10. 如病患者想用其它藥物來控制因服用實驗藥物後所引起的任何併發症時。
11. 如病患於研究期間或進入研究前 14 天內，接受電激療法（Electro-stimulation therapy）或膀胱訓練（bladder training）。
12. 病患裝有導尿管或偶而有自我導尿者。
13. 進入本研究前 2 個月內，曾參加其它實驗藥物的治療。
14. 懷孕或餵母乳的婦女。
15. 懷孕年齡的婦女沒有採用可靠避孕方法者。
16. 沒有簽署人體試驗同意書。

(三)病患進入研究後（visit 2），記錄病患以下基本資料：

1. 人口統計學基本資料：年齡、性別、身高、體重、種族。
2. 膀胱過動症病史記錄：相關症狀（尿急、尿頻、失禁）發生的情形與發生的時間長久。
3. 先前對於膀胱過動症的治療及其預後情形。
4. 除了膀胱過動症的相關症狀外，是否還有什麼其它疾病與症狀。

病患進入研究前，於第一次門診（visit 1）時，應詳細詢問並記錄病人現在用藥情形，如病人進入研究前正接受膀胱過動症的西藥藥物治療或服用任何中藥，則須要求病患停藥一週（wash-out period），排除先前藥物對本研究的影響。

如病患所服用的西藥不是用來治療膀胱過動症則可繼續服用，但服藥的期間多久、何時開始服藥、劑型、劑量等都要詳細記錄。

病患進入研究後，被隨機分成兩組，A 組藥物治療組（五苓散

3g、芍藥甘草湯 6g，TID)，B 組安慰劑組(9g，TID)。研究者要告知病患每日固定時間服藥，服藥劑量不能隨意改變。第一次給藥為病患第二次門診(Visit 2)，被篩選進入研究後。每次門診詢問並記錄病患服藥情形，繳回未服用之藥物。

為確保試驗用藥之品質標準及均一性，試驗所用之藥品均委由 GMP 中藥廠(科達藥廠)整批量製造，完成後交由臨床試驗中心專屬藥庫恆溫保存，且由專業藥師管理之。試驗所用藥品之基原，經本院中藥局藥師鑑定確認如下：

白芍：為毛茛科 Ranunculaceae 植物芍藥 *Paeonia lactiflora* Pall.之乾燥根。

炙甘草：為豆科植物甘草 *Glycyrrhiza glabra*L.或其他同屬別種植物之乾燥根及根莖，經蜜炙而得。

茯苓：為多孔菌科 Polyporaceae 真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 之乾燥菌核。

豬苓：為多孔菌科真菌豬苓 *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fr.之乾燥菌核。

澤瀉：為澤瀉科 Alismataceae 植物澤瀉 *Alisma orientalis* (Sam.) Juzep.之乾燥塊莖。

白朮：為菊科 Compositae 植物白朮 *Atractylodes macrocephala* Koidz.之乾燥根莖。

桂枝：為樟科植物肉桂 *Pcinnamomum cassia* Presl. 的乾燥嫩枝。

#### (四)病患分組

病患進入研究後以隨機亂數表 (block randomiztion) 將病患以 1:1 的比例分組。病患以 3 位數編碼，如第一位病患記錄為 001。隨機亂數表要以信封封住妥善保存，不使研究者、發藥者和病患本人知道是屬於何組，直至研究結束為止。

但是，如果在緊急的狀況下或者是要知道病患服用何種藥物以利臨床的緊急照護時則可打開信封。打開信封的原因要詳細的記錄。信封打開後要再封上並由研究者在封口簽名。

#### (五)病患對治療的適應性(Treatment Compliance)

如果病患已經服用了至少 3/4 的研究藥物且療效評估開始前 2 週皆有規則的服藥，則視為對治療有適應性，完成研究療程。對治療適應不良，沒有完成研究療程的病患則不列入臨床症狀與尿路動力的分析資料中。

#### (六)尿路動力學檢查

病患於第二次門診(visit 2)與第八次門診(visit 8)時安排尿路動力學檢查。記錄病人開始有膀胱脹滿(the first sensation bladder filling; FS)感覺與想要排尿(normal desire to void; ND)時的膀胱內容量、膀胱縮收的最大內壓(Pdet.max)、排尿最大流率(maximum flow rate; Qmax)以及膀胱內尿液滯留量(volume of residual urine; Vres)。

#### (七)服藥後不良反應 (adverse event; AE) 的記錄

每次回診時，詢問並記錄服藥期間病患所發生的任何不良反應，這些不良反應未必要與治療有原因的相關。如果服藥期間膀胱過動症的相關症狀變得更壞也應被視為不良反應。

本試驗將採 COSTART 編碼系統，所有不良反應都必須紀錄在各案報告書中，程度上分為輕、中及重度。不良反應和試驗用藥的關係則分為三個等級：可能無關、可能有關、極可能有關。

有關藥物不良反應通報，依據本院藥物不良反應通報流程，只要懷疑與藥物有關的任何不良反應不論其因果關係是否確立，皆應填寫藥物不良反應通報表或線上通報，送至本院藥委會藥物不良反應處理小組。

而嚴重性的不良反應必須在發生的 24 小時內通知衛生署、試驗委託人及醫院人體試驗委員會。嚴重性的不良反應包括：死亡、危及生命、導致病人住院、造成永久性殘疾、延長病人住院時間、需作處置以防永久性傷害、先天性畸形等。

#### (八)療效評估

療效評估包括以病患自我填寫的「膀胱過動症臨床症狀評估量表」與「24 小時排尿日誌」，尿路動力各項檢查與臨床症狀改善自我評估為主。

「膀胱過動症臨床症狀評估量表」各項症狀之統計數據以回診前三天「24 小時排尿日誌」的平均值為準。我們每次準備了一份「24 小時排尿日誌」讓病患填寫，於回診時一同繳回。

臨床症狀改善自我評估於最後一次門診 (visit 8) 時填寫，是依據病患主觀之認定填寫，評估服藥後來臨床症狀改善的情形，分為改善、稍微改善、沒有改善、稍微變壞與變更壞五項。

#### (九)統計分析方法

1. 評估各組病人研究起始點疾病相關變項的可比較性(baseline characteristics comparison)，當變項為連續時，如年齡、發病期間、研究起始點之尿路動力學檢查變項等，將採 t 檢定或 Wilcoxon rank-sum 檢定(將視變項的分布情形)，若變項為類別變項如性

別、是否有某臨床症狀等，則將採用卡方檢定或 Fisher's exact test (當沒有超過百分之二十格子的期望值小於 5 時將採用卡方檢定，但當有超過百分之二十格子的期望值小於 5 時將採用 Fisher's exact test)。

2. 評估不同時間點各組療效指標的差異，當療效指標變項為連續時，如尿路動力學檢查之想要排尿時的膀胱內容量、膀胱縮收的最大內壓、排尿最大流率和膀胱內尿液滯留量變項等，將採共變數分析或複回歸(當只有一個連續的干擾因子時使用共變數分析，若一個干擾因子為類別或多個干擾因子時，則採用複回歸)，主要為調整研究起始點各組數值有所不同所造成的干擾作用；為了解連續變項隨時間點之變化，則以線性模式(generalized linear model)探討追蹤性之變化(longitudinal change)。當療效指標變項為類別時，如是否有排尿不盡、尿頻、小便乏力或夜尿等之臨床症狀解除或改善，則將採用 Cox's 成比例風險回歸模式(Cox's proportional hazard model)，此亦為了調整研究起始點各組數值有所不同所造成的干擾作用，此模式所估之風險比(Hazard ratio)可量化組別和治療或預防效果之相關強弱。統計之顯著水準定義為  $P < 0.05$  (雙尾)；而以統計軟體 SAS 8.2 版進行資料分析。

### 三、樣本數估算

以尿路動力學檢查變項之樣本數估算：

若本研究之第一誤差設定為 0.05，而第二誤差設定為 0.2，即本研究之檢力為 0.8，假設本研究主要目的為評估中醫古方五苓散與芍藥甘草湯相對於安慰劑組在改善膀胱過動之尿路動力學檢查變項改變之情形，若以 Millard et al. 之研究報告指出每日兩次 2 Mg. tolterodine 組之排尿量於研究期間改善程度和對照組改善程度的差異為 26 ml，其標準差約為 48，標準化差異(standardized effect size)約為 0.5，則本研究各組需 64 受測者。

(其公式為 
$$N = \frac{(\frac{1}{q_1} + \frac{1}{q_2}) * S^2 (z_\alpha + z_\beta)^2}{E^2}$$
， $\alpha$  為第一誤差； $\beta$  為第二誤差  $z$  為標準

準常態值； $q_1$  和  $q_2$  為兩組人數所佔之百分比； $E$  為療效大小； $S$  為標準差； $N$  為各組所需要的人數)。

## 參、結果

一、至 97 年 11 月 25 日止參與研究之人數共計 69 人，個案狀況如附件一。

二、69 人中女性 44 人（64%），男性 25 人（36%）。

三、69 人中年齡比例：18-20 歲，1 人。21-30 歲，9 人。31-40 歲，6 人。41-50 歲，12 人。51-60 歲，25 人。61-70 歲，11 人。71-80 歲，5 人。

四、至 97 年 11 月 25 日止參與研究之人數共計 69 人，已完成收案者 22 人，其中：

■ 前後二次膀胱動力學檢查皆完成者共 17 人。

■ 僅作第一次膀胱動力學檢查者共 3 人。

■ 二次膀胱動力學檢查皆無作者共 2 人。

無完成前後 2 次膀胱動力學檢查的案例皆是因為受試者拒絕。

五、69 人中目前完成收案者 22 人

在完成收案的 22 人中，膀胱過動症臨床症狀 評估量表的表現如下：

與藥服前比較	6 周藥後症狀改善停藥後 4 周症狀仍改善	6 周藥後症狀改善停藥後 4 周症狀惡化	6 周藥後症狀惡化停藥後 4 周症狀惡化者	6 周藥後症狀惡化停藥後 4 周症狀改善者
數(編碼)	14 人	1 人	4 人	3 人

六、69 人中，中途退出計畫案者 10 人，如下列表格：

中途退出原因	人數(編碼)
因中途療效不佳而自願退出	3 人
因服藥期間有不良反應而中途退出	3 人
其他	3 人
失聯	1 人

七、服藥期間有不良反應〈Adverse Event, AE〉者共 11 人，嚴重不良事件〈Serious Adverse Event, SAE〉者共 0 人：

不良反應〈Adverse Event, AE〉	人數(編碼)
GOT/GPT 異常	2 人
排尿問題加重	5 人
便秘	1 人
月經異常	3 人
其他(偏頭痛、胃灼熱感)	1 人

## 肆、討論

- 一、69 人中，中途退出計畫案者 10 人，此 10 亦納入討論分析中。
- 二、發生 2 個案例同時服用安慰劑及實驗劑的情形，後續將在病人完服六週藥後詢問是否 6 週的藥味皆相同或有變異，紀錄是否有相同錯誤再發生，以便評估是否影響結果的可信度。
- 三、本研究為二年期、隨機、雙盲、安慰劑對照之臨床中藥研究，因未收案結束，故尚未解碼統計分析結果，僅製作目前研究個案資料圖表，以避免影響後續實驗過程及結果。未至討論階段。

## 伍、結論與建議

未至結論與建議階段。

## 誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號 CCMP97-RD-021 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

## 陸、參考文獻

1. (明)馬元臺、張隱庵，黃帝內經素問靈樞合編，台聯國風出版社，1981，pp.55。
2. 賈育新，五苓散雙相調節作用的臨床應用，甘肅中醫學院學報，1999，第16卷第1期，40頁。
3. 向國友，五苓散證病機及主藥新解，四川省衛生管理幹部學院學報，1997，第16卷第3期，181頁。
4. 蕭友山澤，上海中醫藥雜誌，1957，第10卷第17期。
5. 鄒傳兵，芍藥甘草湯治療術後膀胱痙攣症12例，江蘇中醫雜誌，1995，第16卷第11期，24頁。
6. 劉桂珍，芍藥甘草湯治療頑固性小便失禁，江蘇中醫雜誌，1994，第15卷第7期，36頁。
7. Andersson K-E. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drug* 1998; 35: 477-94.
8. Yadker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs & Aging*, 1995; 6(3): 243-62.
9. Nilvebrant L, Hallen B, Larsson G. Tolterodine- a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sci* 1997b; 60(13/14): 1129-36.
10. Nilvebrant L, Andersson K-E, Gillberg P-G, Stahl M, Sparf B. Tolterodine- a new bladder selective muscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997a; 327: 195-207.
11. Nilvebrant L, Gillberg P-G, Sparf B. Antimuscarinic potency and bladder selectivity of PNU-200577, major metabolite of tolterodine. *Pharmacology & Toxicology* 1997c; 81:169-124.
12. Rodney and Apell. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: A pooled analysis. *Urology* 50(Supplement 6A), Dec. 1997.
13. Abrams et al. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: As effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *British journal of urology* (1988). 81. (801-810).
14. Hulley S. B., Cummings S. R., Browner W.S., Grady D. Hearst Norman, Newman T.B. *Designing Clinical Research*. 2nd, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

15. Millard R., Tuttle J., Moore K. Susset J., Clarke B., Dwyer P., and Davis B.E. Clinical Efficacy and Safety of Tolterodine Compared to Placebo in Detrusor Overactivity. *The Journal of Urology* 1999, 161:1551-5.